

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 250**

51 Int. Cl.:

C07C 29/17 (2006.01)

C07C 35/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2017 PCT/EP2017/053467**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17144336**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2017 E 17705408 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3419954**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de terpinen-4-ol**

30 Prioridad:

26.02.2016 EP 16157541

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.02.2021

73 Titular/es:

**BASF AGRO B.V. (100.0%)
Groningensingel 1
6835 EA Arnhem , NL**

72 Inventor/es:

**WOLF, BERND;
RACK, MICHAEL;
BENSON, STEFAN;
GOETZ, ROLAND y
KRAUS, HELMUT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

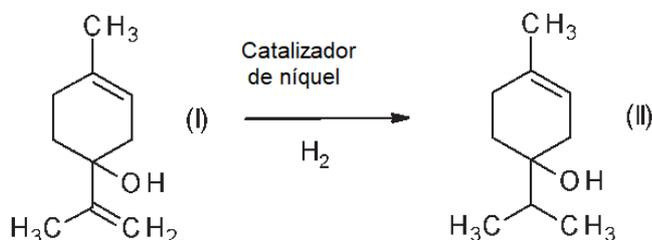
ES 2 804 250 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de terpinen-4-ol

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del terpinen-4-ol de fórmula (II) a partir del limonen-4-ol de fórmula (I) mediante una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de níquel.



5

El terpinen-4-ol (denominado también "1-isopropil-4-metil-ciclohex-3-en-1-ol" o "*p*-menta-1-en-4-ol") es un alcohol monoterpénico que se encuentra en aceites esenciales naturales de muchas plantas. Este compuesto se usa en aplicaciones industriales como perfume sintético y agente aromatizante o intermedios de los mismos.

10

Debido a los elevados costes y a la incertidumbre del suministro de productos naturales, se han desarrollado varias rutas de síntesis para obtener el terpinen-4-ol.

15

El documento JPH0248541 (A) describe un procedimiento para la producción de los alcoholes terpénicos limonen-4-ol y/o terpinen-4-ol a partir del 4,8-epóxido de terpinoleno mediante una reacción de isomerización y/o hidrogenación usando un catalizador de cobre. Como disolventes de reacción adecuados, se mencionan hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alicíclicos, alcoholes inferiores saturados y glicoles. Se llevaron a cabo reacciones específicas, tal como se detalla en los ejemplos, en etanol, ciclohexano o 1,4-butanodiol como disolvente. Si se somete el 4,8-epóxido de terpinoleno a presiones de hidrógeno relativamente bajas, se genera esencialmente limonen-4-ol. Sin embargo, a fin de obtener principalmente terpinen-4-ol, son necesarias presiones de hidrógeno relativamente elevadas, por ejemplo, aumentando la presión de hidrógeno hacia el final de la reacción. Los reactores adecuados para reacciones de alta presión son costosos y requieren un elevado nivel de seguridad durante la operación. Además, la reacción del limonen-4-ol realizada a presiones más altas genera cantidades relativamente elevadas de subproductos (por ejemplo, isopropil-metil-ciclohexenos y *p*-cimeno) que disminuyen el rendimiento y la pureza del terpinen-4-ol deseado.

20

25

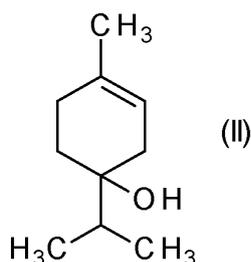
El documento US 3 676 504 describe la hidrogenación del limonen-4-ol a terpinen-4-ol en presencia de níquel Raney como catalizador y etanol como disolvente. La reacción de hidrogenación se puede efectuar a una presión de hidrógeno y una temperatura relativamente bajas proporcionando el terpinen-4-ol con una pureza relativamente elevada y un buen rendimiento.

30

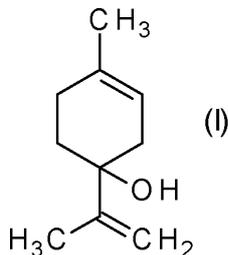
No obstante, existe todavía la posibilidad de lograr rutas alternativas o mejoradas para la hidrogenación del limonen-4-ol (I) a terpinen-4-ol (II) que sean adecuadas para una producción industrial a mayor escala.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento alternativo o mejorado para la hidrogenación catalítica del limonen-4-ol (I) a terpinen-4-ol (II) que proporciona el terpinen-4-ol (II) con una pureza y un rendimiento elevados y que se pueda llevar a cabo de un modo simple y económico y a escala industrial.

Estos y otros objetos se consiguen, en parte o en su totalidad, mediante un procedimiento para la preparación del terpinen-4-ol de fórmula (II)



comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto el limonen-4-ol de fórmula (I)



con hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de níquel y al menos un disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos.

- 5 De acuerdo con esto, el procedimiento anteriormente mencionado para la preparación del terpinen-4-ol (II) es la materia de la presente invención.

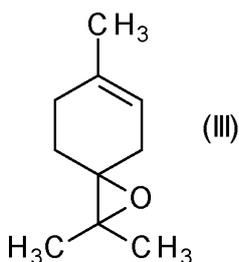
Se ha descubierto de forma sorprendente que se puede efectuar la hidrogenación catalizada con níquel del limonen-4-ol (I) a terpinen-4-ol (II) en ésteres de ácidos carboxílicos como disolvente proporcionando al mismo tiempo el terpinen-4-ol (II) deseado con una pureza y un rendimiento elevados. Este descubrimiento es aún más sorprendente e inesperado ya que se sabe que los ésteres de ácidos carboxílicos tales como, por ejemplo, el acetato de etilo, tienden a experimentar una hidrólisis en las condiciones de una hidrogenación catalizada con níquel. Otra ventaja del procedimiento de acuerdo con la presente invención, es que es posible usar una solución de limonen-4-ol en el mismo éster de ácido carboxílico procedente de una etapa de síntesis previa sin purificación posterior o solamente con una purificación mínima. En consecuencia, no es necesario usar limonen-4-ol (I) puro como material de partida en el procedimiento de la presente invención. No se requiere, por tanto, un procedimiento de destilación engorroso para separar el limonen-4-ol (I) de la mezcla de reacción de la etapa de síntesis previa. Además, no es necesario sustituir el disolvente usado en la etapa de síntesis previa de modo que se evita el estrés térmico adicional impuesto al producto.

20 Así, la presente invención se refiere también al uso de un éster de ácido carboxílico (preferentemente uno cualquiera de los ésteres de ácidos carboxílicos preferentes descritos en el presente documento, en particular el acetato de etilo) como disolvente para la hidrogenación catalizada con níquel del limonen-4-ol de fórmula (I), en particular en presencia de níquel Raney.

25 Otras realizaciones de la presente invención son evidentes a partir de las reivindicaciones, la descripción y los ejemplos. Se ha de entender que las características mencionadas anteriormente y aún por ilustrar más adelante de la materia de la invención se pueden aplicar no solamente en la combinación dada en cada caso particular sino también en otras combinaciones, sin apartarse del alcance de la presente invención.

30 El limonen-4-ol (denominado también "1-isopropenil-4-metil-ciclohex-3-en-1-ol" o "*p*-menta-1,8-dien-4-ol") de fórmula (I) usado como material de partida en el procedimiento de la presente invención es un compuesto conocido que está disponible en el mercado o que se puede preparar de una forma conocida, por ejemplo, tal como se describe en los documentos US 3 676 504, GB 1 307 053 y JPH0248541 (A).

Preferentemente, el limonen-4-ol de fórmula (I) se prepara mediante la isomerización del epóxido de terpinoleno de fórmula (III)



35 El epóxido de terpinoleno de fórmula (III) es un compuesto conocido que está disponible en el mercado o que se puede preparar de una forma conocida, por ejemplo, tal como se describe en el documento US 3 676 504.

En otra realización, el epóxido de terpinoleno de fórmula (III) se somete después a hidrogenación. Así, el limonen-4-ol (I) se puede preparar sometiendo el epóxido de terpinoleno de fórmula (III) a isomerización y/o hidrogenación. En una realización preferente, la isomerización y/o la hidrogenación del epóxido de terpinoleno de fórmula (III) se llevan a cabo en presencia de al menos un catalizador de cobre, preferentemente al menos un catalizador de cromita de cobre. En otra realización preferente, la isomerización y/o la hidrogenación del epóxido de terpinoleno de fórmula (III) se llevan a cabo en presencia de al menos un disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente uno cualquiera de los ésteres de ácidos carboxílicos descritos en el presente documento, en particular el acetato de etilo). Más preferentemente, la isomerización y/o la hidrogenación del epóxido de terpinoleno de fórmula (III) se llevan a cabo en presencia de al menos un catalizador de cobre (preferentemente al menos un catalizador de cromita de cobre) y al menos un disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente uno cualquiera de los ésteres de ácidos carboxílicos preferentes descritos en el presente documento, en particular el acetato de etilo). Así, se obtiene una mezcla que comprende el limonen-4-ol de fórmula (I), el terpinen-4-ol de fórmula (II) y el al menos un disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente uno cualquiera de los ésteres de ácidos carboxílicos preferentes descritos en el presente documento, en particular el acetato de etilo) de los procedimientos de isomerización y/o hidrogenación mencionados previamente.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de al menos un catalizador de níquel.

El término "catalizador de níquel", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un catalizador que comprende níquel que incluye, por ejemplo y sin limitación, níquel con valencia cero, níquel en forma iónica y níquel en una aleación. El catalizador de níquel puede ser cualquier catalizador que contiene níquel adecuado para reacciones de hidrogenación.

Por ejemplo, catalizadores de níquel útiles en la presente invención incluyen, si bien no se limitan a los mismos, los materiales siguientes:

- (1) níquel metálico relativamente puro que puede estar en una forma finamente subdividida;
- (2) níquel metálico modificado adicionalmente con pequeñas cantidades de otros metales tales como cobalto, cromo y zirconio; y
- (3) níquel metálico en forma pura o modificado con pequeñas cantidades de otros metales soportado sobre un portador inerte tal como tierras de infusorios, carbón, arcillas, alúmina, etc.

Preferentemente, el catalizador de níquel es níquel Raney.

El níquel Raney es un catalizador de hidrogenación muy conocido disponible en el mercado que se describió inicialmente en la patente de Estados Unidos n.º 1 638 190. El níquel Raney se puede preparar mediante aleación del níquel y aluminio y lixiviación del aluminio con un metal alcalino para dejar expuesto el níquel en forma de un sólido poroso finamente dividido, forma en la que el níquel es un eficaz catalizador de hidrogenación.

Puesto que el níquel Raney es muy pirofórico cuando está seco, se suministra habitualmente en forma de una suspensión en agua al 50 %. Así pues, en el catalizador de níquel Raney puede seguir habiendo una cierta cantidad de agua en el momento de su aplicación.

En otra realización, se usa un catalizador de níquel Raney anhidro (o esencialmente anhidro) en la presente invención. El catalizador de níquel Raney anhidro (o esencialmente anhidro) se puede preparar mediante lavado de la pasta húmeda de níquel Raney con un disolvente seleccionado entre etanol, acetato de etilo o una combinación de los mismos. Preferentemente, el catalizador de níquel Raney anhidro (o esencialmente anhidro) se prepara mediante lavado inicial de la pasta húmeda de níquel Raney con etanol y lavado posterior con acetato de etilo. A este respecto, el término "esencialmente anhidro", tal como se usa en el presente documento, significa que se pueden tolerar cantidades traza de agua contenidas en el catalizador de níquel Raney.

La relación molar del catalizador de níquel con respecto al limonen-4-ol (I) puede variar dependiendo de la forma y composición del catalizador de níquel y las condiciones de reacción usadas, aunque por lo general es de 0,01:1 a 0,5:1, preferentemente de 0,05:1 a 0,3:1 y, más preferentemente, de 0,1:1 a 0,2:1.

El disolvente orgánico inerte usado en el procedimiento de la presente invención se selecciona entre ésteres de ácidos carboxílicos. Por "disolvente orgánico inerte" se entiende un disolvente orgánico que, en las condiciones de reacción del procedimiento de la presente invención, no interviene en ninguna reacción perceptible ni con los reactantes ni con los productos.

En una realización preferente la presente invención, el éster de ácido carboxílico se selecciona entre los ésteres de fórmula general R^1COOR^2 en los que R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-

ES 2 804 250 T3

C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo C₁-C₄ y R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo C₁-C₄, estando cada uno de los grupos previamente mencionados opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alcoxi C₁-C₄.

5 Los restos orgánicos mencionados anteriormente en la definición de las variables R¹ y R² y sustituyentes de los mismos son términos colectivos para enumeraciones individuales de los miembros individuales del grupo. Todas las cadenas de hidrocarburos, por ejemplo cadenas alquilo, pueden ser cadenas lineales o ramificadas, denotando el prefijo C_n-C_m en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

Ejemplos de tales radicales son:

- alquilo C₁-C₄: por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-butilo (*sec*-butilo), isobutilo y *tert*-butilo;
- 10 - cicloalquilo C₃-C₆: un grupo hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 6 miembros de anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- alcoxi C₁-C₄, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi y 1,1-dimetiletoxi;
- arilo C₆-C₁₀: un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo fenilo, naftilo y similares;
- 15 - aril(C₆-C₁₀)-alquilo C₁-C₄: un sustituyente arilo C₆-C₁₀ tal como se define en el presente documento que está unido al átomo de carbono del resto de ácido carboxílico mediante un grupo alquilo saturado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo fenil-(CH₂)₂-.

Más preferentemente, el éster de ácido carboxílico se selecciona entre ésteres de fórmula general R¹COOR² en los que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo C₁-C₄.

Aún más preferentemente, el éster de ácido carboxílico se selecciona entre ésteres de fórmula general R¹COOR² en los que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R² es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆.

Incluso aún más preferentemente, el éster de ácido carboxílico se selecciona entre ésteres de fórmula general R¹COOR² en los que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R² es alquilo C₁-C₄.

25 Incluso aún más preferentemente, el éster de ácido carboxílico se selecciona entre ésteres de fórmula general R¹COOR² en los que R¹ y R² son alquilo C₁-C₄.

En otra realización, el éster de ácido carboxílico se selecciona entre formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de *n*-propilo, formiato de isopropilo, formiato de *n*-butilo, formiato de isobutilo, formiato de *sec*-butilo, formiato de *tert*-butilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de *n*-propilo, acetato de isopropilo, acetato de *n*-butilo, acetato de isobutilo, acetato de *sec*-butilo, acetato de *tert*-butilo, propionato de *n*-propilo, butirato de metilo, butirato de etilo, *n*-butirato de *n*-butilo, acetato de ciclohexilo y mezclas de los mismos.

Preferentemente, el éster de ácido carboxílico se selecciona entre acetatos de alquilo C₁-C₄, en particular un acetato de alquilo C₁-C₄ seleccionado entre acetato de etilo, acetato de *n*-propilo, acetato de *n*-butilo y cualquier mezcla de los mismos. Se da particular preferencia al acetato de etilo.

35 El éster de ácido carboxílico se usa normalmente en exceso con respecto al limonen-4-ol (I) usado como material de partida. La relación molar del éster de ácido carboxílico (preferentemente acetato de alquilo C₁-C₄, en particular acetato de etilo) con respecto al limonen-4-ol (I) es por lo general de 0,5:1 a 10:1, preferentemente de 1:1 a 5:1 y, más preferentemente, de 1,5:1 a 3,5:1.

40 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se pone en contacto el limonen-4-ol (I) con hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de níquel y al menos un disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos.

Es conveniente llevar a cabo el procedimiento de la presente invención a una sobrepresión de hidrógeno. La sobrepresión de hidrógeno usada en la presente invención puede variar ampliamente y normalmente es de 0,5 kPa a 800 kPa (5 mbar a 8 bar), preferentemente de 1 kPa a 600 kPa (10 mbar a 6 bar), más preferentemente de 5 kPa a 600 kPa (50 mbar a 6 bar), incluso más preferentemente de 1 kPa a 300 kPa (10 mbar a 3 bar) y aún más preferentemente de 10 kPa a 300 kPa (100 mbar a 3 bar).

Opcionalmente, se puede usar un gas inerte en combinación con el hidrógeno, especialmente para excluir el oxígeno del medio de reacción. Los gases inertes adecuados incluyen el nitrógeno, si bien no se limitan al mismo.

50 La temperatura usada en la presente invención puede variar también ampliamente y normalmente es de 0 a 75 °C, preferentemente de 20 a 70 °C, más preferentemente de 30 a 70 °C, incluso más preferentemente de 35 a 70 °C y aún más preferentemente de 40 a 60 °C.

En una realización particularmente preferente del procedimiento de la invención, la sobrepresión de hidrógeno es de 1 kPa a 300 kPa (10 mbar a 3 bar) y la temperatura es de 35 a 70 °C.

En una realización especialmente preferente, la sobrepresión de hidrógeno es de 10 kPa a 300 kPa (100 mbar a 3 bar) y la temperatura es de 40 a 60 °C.

- 5 El tiempo de reacción puede variar en un intervalo amplio y depende de una serie de factores tales como, por ejemplo, la temperatura, la presión o el equipo usado. Los tiempos de reacción normales están en el intervalo de 1 a 15 horas, preferentemente de 1 a 6 horas y, más preferentemente, de 1 a 3 horas.

El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo de forma continua o discontinua. El reactor usado puede ser un reactor de tanque agitado, una columna empaquetada o una combinación de los mismos.

- 10 En el procedimiento discontinuo, el limonen-4-ol (I), el disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente acetato de etilo) y el catalizador de níquel (preferentemente níquel Raney) se pueden combinar en un reactor adecuado para formar una mezcla de reacción y la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura y una presión de hidrógeno adecuadas (normalmente con agitación) hasta obtener el grado de conversión deseado.

- 15 En el modo continuo, se puede hacer pasar una mezcla de limonen-4-ol (I) y el disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente acetato de etilo) a través o sobre un lecho o una masa de un catalizador de níquel, preferentemente níquel Raney (que puede estar en agitación), a una temperatura y una presión de hidrógeno adecuadas para formar una corriente de producto y el producto deseado se puede recuperar de la corriente mediante métodos convencionales tales como la destilación fraccionada.

- 20 En una realización de la presente invención, el limonen-4-ol (I) y el disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente acetato de etilo) se cargan en un reactor en una atmósfera de gas inerte (preferentemente una atmósfera de nitrógeno) para dar una primera mezcla, el catalizador de níquel (preferentemente níquel Raney) se añade a la primera mezcla para dar una segunda mezcla y la segunda mezcla se mantiene a una temperatura y una presión de hidrógeno adecuadas (normalmente con agitación) para dar el terpinen-4-ol (II). Preferentemente, el limonen-4-ol (I) se disuelve en el disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente acetato de etilo). Así, en una realización preferente, una solución del limonen-4-ol (I) en el disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente acetato de etilo) se carga en un reactor en una atmósfera de gas inerte (preferentemente una atmósfera de nitrógeno) y el catalizador de níquel (preferentemente níquel Raney) se añade a dicha disolución para dar una mezcla y dicha mezcla se mantiene a una temperatura y una presión de hidrógeno adecuadas (normalmente con agitación) para dar el terpinen-4-ol (II). Por ejemplo, la concentración del limonen-4-ol (I) en la solución anteriormente mencionada es de un 50 a un 10 % en peso, preferentemente de un 50 a un 25 % en peso con respecto al peso total de la solución.

- 35 En otra realización de la presente invención, el limonen-4-ol (I), el disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente acetato de etilo) y el catalizador de níquel (preferentemente níquel Raney) se cargan en un reactor en una atmósfera de gas inerte (preferentemente una atmósfera de nitrógeno) para dar una mezcla y dicha mezcla se mantiene a una temperatura y una presión de hidrógeno adecuadas (normalmente con agitación) para dar el terpinen-4-ol (II).

- 40 En otra realización adicional de la presente invención, el disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos (preferentemente acetato de etilo) y el catalizador de níquel (preferentemente níquel Raney) se cargan en un reactor en una atmósfera de gas inerte (preferentemente una atmósfera de nitrógeno) para dar una primera mezcla, se añade a la primera mezcla el limonen-4-ol (I) para dar una segunda mezcla y la segunda mezcla se mantiene a una temperatura y una presión de hidrógeno adecuadas (normalmente con agitación) para dar el terpinen-4-ol (II).

- 45 El terpinen-4-ol (II) se puede aislar de la mezcla de reacción final empleando métodos convencionales de separación tales como, por ejemplo, la destilación.

En una realización preferente, el catalizador de níquel se elimina de la mezcla de reacción final, por ejemplo mediante métodos convencionales de separación, preferentemente mediante filtración.

- 50 Más preferentemente, el catalizador de níquel y el éster de ácido carboxílico se eliminan ambos de la mezcla de reacción final, por ejemplo empleando métodos convencionales de separación (por ejemplo, mediante filtración, destilación, extracción con un disolvente o similares).

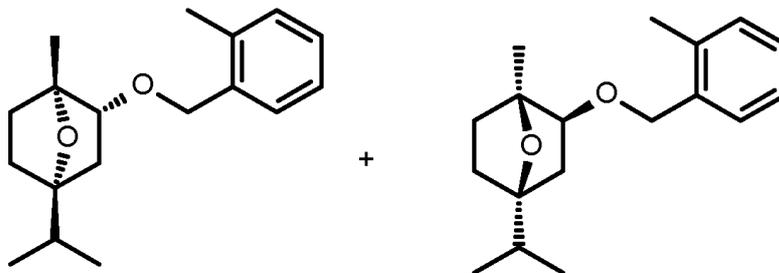
En una realización aún más preferente, el catalizador de níquel se elimina de la mezcla de reacción final (preferentemente mediante filtración) y el éster de ácido carboxílico se elimina posteriormente de la mezcla obtenida de la etapa de eliminación del catalizador de níquel (por ejemplo, preferentemente mediante destilación a presión reducida).

- 5 En particular, el catalizador de níquel se elimina mediante filtración de la mezcla de reacción final para dar un filtrado, y el éster de ácido carboxílico se elimina posteriormente del filtrado, preferentemente mediante destilación a presión reducida.

10 Los procedimientos de preparación anteriormente mencionados ya pueden proporcionar el terpinen-4-ol (II) con una pureza relativamente elevada. Si fuera necesario, el terpinen-4-ol (II) se puede someter a etapas de purificación convencional. Por ejemplo, el terpinen-4-ol (II) se puede purificar mediante rectificación a presión reducida.

15 El terpinen-4-ol (II) (en forma pura o contenido en una mezcla obtenida de uno cualquiera de los procedimientos de preparación anteriormente mencionados) se puede usar también en una o más etapas de reacción posteriores. Por ejemplo, el terpinen-4-ol (II) se puede usar como material de partida para la síntesis de herbicidas de oxabicycloalcanos, en particular del (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, tal como se describe, por ejemplo, en los documentos US 4 487 945 o US 4 542 244.

El (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (denominado también en el presente documento "isómeros (\pm)-exo", n.º CAS 87818-31-3)



20 es la mezcla racémica que contiene partes iguales de los dos enantiómeros, el (+)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (denominado también en el presente documento el "isómero (+)-exo", n.º CAS 87818-61-9) y el (-)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (denominado también en el presente documento el "isómero (-)-exo", n.º CAS 87819-60-1). Los isómeros (\pm)-exo, el isómero (+)-exo y el isómero (-)-exo, incluyendo su preparación y propiedades herbicidas, se divulgan en el documento EP 0 081 893 A2 (véanse los ejemplos 29, 34, 35 y 62). Otros métodos de preparación de estos compuestos se describen en el documento US 4 487 945 (véanse las realizaciones 46 y 48). La mezcla racémica, el (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, se describe también en: *The Pesticide Manual*, 14ª Edición, Editor C.D.S. Tomlin, British Crop Production Council, 2006, entrada 157, páginas 195-196 con su nombre común cinmetilina, su nombre IUPAC (1RS,2SR,4SR)-1,4-epoxi-p-ment-2-il 2-metilbencil éter y su nombre del *Chemical Abstracts* exo-(\pm)-1-metil-4-(1-metiletil)-2-[(2-metilfenil)metoxi]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

30 El terpinen-4-ol (II) es un intermedio valioso en la preparación del (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, cualquiera de sus enantiómeros individuales o cualquier mezcla racémica de los mismos.

35 El terpinen-4-ol (II) se puede convertir después en el (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, cualquiera de sus enantiómeros individuales o cualquier mezcla racémica de los mismos. La conversión posterior en (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, cualquiera de sus enantiómeros individuales o cualquier mezcla racémica de los mismos se puede efectuar mediante métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos EP 0 081 893 A2 y US 4 487 945.

Así, en un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, cualquiera de sus enantiómeros individuales o cualquier mezcla racémica de los mismos que comprende las etapas de:

- 40 (i) preparar el terpinen-4-ol de fórmula (II) tal como se ha descrito en el presente documento, y
 (ii) convertir el terpinen-4-ol de fórmula (II) en el (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, cualquiera de sus enantiómeros individuales o cualquier mezcla racémica de los mismos.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, sin limitarse a los mismos o de este modo.

Ejemplo 1

Se colocaron en el recipiente de reacción 6 g (0,102 mol) de níquel Raney (previamente lavado con etanol y acetato de etilo) y 71 g de acetato de etilo. Se añadieron 318,7 g de una solución que contenía un 27,93 % p/p de limonen-4-ol (0,5848 mol) y un 6,07 % p/p de terpinen-4-ol (0,1254 mol) en acetato de etilo. El reactor se purgó con nitrógeno e hidrógeno (agitación muy lenta). La mezcla de reacción se presurizó con 300 kPa (100 mbar) de H₂ con agitación enérgica y se calentó a 50 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 50 °C y 58 °C con enfriamiento. La adsorción del hidrógeno se completó al cabo de 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se liberó la presión. El catalizador se separó mediante filtración a través una capa de tierra de diatomeas. El catalizador remanente se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y el acetato de etilo de lavado y se separó el acetato de etilo mediante destilación a presión reducida (residuo de destilación: 145,8 g). La cromatografía de gases (GC) cuantitativa (GC con patrón interno) del residuo de destilación mostró una concentración del 69,2 % para el terpinen-4-ol y del 0 % para el limonen-4-ol. Esto corresponde a un rendimiento del 90,4 % para el terpinen-4-ol (con respecto al limonen-4-ol de la mezcla de partida, sin el terpinen-4-ol preexistente). Se encontró terpinen-4-ol adicional en el destilado (1,35 % de rendimiento). El rendimiento total para el terpinen-4-ol (con respecto al limonen-4-ol de la mezcla de partida, sin el terpinen-4-ol preexistente) era del 91,95 %.

Ejemplo 2

Se efectuó otro experimento de hidrogenación en las mismas condiciones de reacción que el ejemplo 1 aunque partiendo de 629,9 g de una solución que contenía un 11,81 % p/p de limonen-4-ol (0,4888 mol) y un 2,53 % p/p de terpinen-4-ol (0,1033 mol). Se obtuvieron 113,7 g de residuo de destilación. La GC cuantitativa (GC con patrón interno) del residuo de destilación mostró una concentración del 75,24 % para el terpinen-4-ol y del 0 % para el limonen-4-ol. Esto corresponde a un rendimiento del 93,85 % para el terpinen-4-ol (con respecto al limonen-4-ol de la mezcla de partida, sin el terpinen-4-ol preexistente).

Ejemplo 3

En un recipiente de reacción, 16,7 g de níquel Raney (humedecido con agua, 34 % de agua; 0,188 mol) se purgaron con 5 g de agua. Se añadieron 1297 g de una solución que contenía un 32,0 % p/p de limonen-4-ol (2,728 mol) y un 7,1 % p/p de terpinen-4-ol (0,60 mol) en acetato de etilo. El reactor se purgó con nitrógeno e hidrógeno (agitación muy lenta). La mezcla de reacción se presurizó con 300 kPa (100 mbar) de H₂ con agitación enérgica y se calentó a 50 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C con enfriamiento. La adsorción del hidrógeno se completó al cabo de 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se liberó la presión. El catalizador se separó mediante filtración a través de una tela filtrante. El catalizador remanente se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y el acetato de etilo de lavado y se separó el acetato de etilo mediante destilación a presión reducida (residuo de destilación: 854,6 g). La cromatografía de gases (GC) cuantitativa (GC con patrón interno) del residuo de destilación mostró una concentración del 58,5 % para el terpinen-4-ol y del 0 % para el limonen-4-ol. Esto corresponde a un rendimiento del 96,76 % para el terpinen-4-ol (con respecto al limonen-4-ol de la mezcla de partida, sin el terpinen-4-ol preexistente). Se encontró terpinen-4-ol adicional en el destilado (1,04 % de rendimiento). El rendimiento total para el terpinen-4-ol (con respecto al limonen-4-ol de la mezcla de partida, sin el terpinen-4-ol preexistente) era del 97,8 %.

Ejemplo comparativo 1

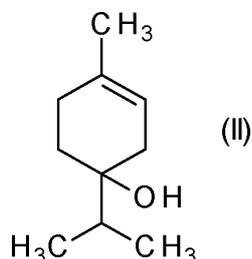
En un recipiente de reacción 16,7 g de níquel Raney (humedecido con agua, 34 % de agua; 0,188 mol) se purgaron con 5 g de agua. Se añadieron 1297 g de una solución que contenía un 31,8 % p/p de limonen-4-ol (2,712 mol) y un 7,0 % p/p de terpinen-4-ol (0,59 mol) en etanol. El reactor se purgó con nitrógeno e hidrógeno (agitación muy lenta). La mezcla de reacción se presurizó con 300 kPa (100 mbar) de H₂ con agitación enérgica y se calentó a 50 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C con enfriamiento. La adsorción del hidrógeno se completó al cabo de 7,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se liberó la presión. El catalizador se separó mediante filtración a través de una tela filtrante. El catalizador remanente se lavó con etanol. Se combinaron el filtrado y el etanol de lavado y se separó el etanol mediante destilación a presión reducida (residuo de destilación: 802,5 g). La cromatografía de gases (GC) cuantitativa (GC con patrón interno) del residuo de destilación mostró una concentración del 59,5 % para el terpinen-4-ol y del 0 % para el limonen-4-ol. Esto corresponde a un rendimiento del 92,41 % para el terpinen-4-ol (con respecto al limonen-4-ol de la mezcla de partida, sin el terpinen-4-ol preexistente). Se encontró terpinen-4-ol adicional en el destilado (3,05 % de rendimiento). El rendimiento total para el terpinen-4-ol (con respecto al limonen-4-ol de la mezcla de partida, sin el terpinen-4-ol preexistente) era del 95,46 %.

Los resultados del ejemplo 3 y el ejemplo comparativo 1 demuestran que el uso de un éster de ácido carboxílico (es decir, acetato de etilo) como disolvente de reacción de acuerdo con la presente invención da un rendimiento mayor de terpinen-4-ol en un tiempo de reacción más corto (rendimiento: 97,8 %, tiempo de reacción: 5 h) en comparación

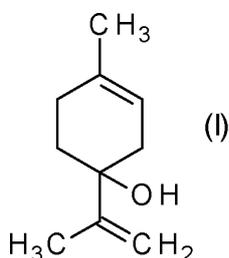
con el uso de etanol conocido (rendimiento: 95,46 %, tiempo de reacción: 7,5 h). La mejora de un 2,34 % del rendimiento en un tiempo de reacción incluso más corto es significativa en vista del hecho de que el procedimiento de la presente invención está previsto para la producción de terpinen-4-ol a gran escala industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del terpinen-4-ol de fórmula (II)



comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto el limonen-4-ol de fórmula (I)



5

con hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de níquel y al menos un disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador de níquel comprende níquel Raney.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el éster de ácido carboxílico se selecciona entre ésteres de fórmula general R^1COOR^2 en los que R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} y aril(C_6-C_{10})-alquilo C_1-C_4 y R^2 es un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} y aril(C_6-C_{10})-alquilo C_1-C_4 , estando cada uno de los grupos previamente mencionados opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alcoxi C_1-C_4 .

10

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el éster de ácido carboxílico se selecciona entre acetatos de alquilo C_1-C_4 .

15

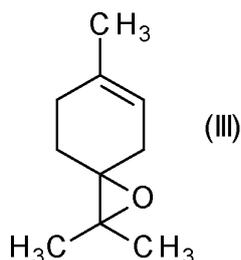
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el éster de ácido carboxílico es acetato de etilo.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la temperatura es de 35 a 70 °C.

20

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sobrepresión de hidrógeno es de 1 kPa a 300 kPa (10 mbar a 3 bar).

8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el limonen-4-ol de fórmula (I) se prepara mediante la isomerización del epóxido de terpinoleno de fórmula (III)



9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el epóxido de terpinoleno de fórmula (III) se somete después a hidrogenación.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que la isomerización y/o la hidrogenación se llevan a cabo en presencia de al menos un catalizador de cobre.
- 5 11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la isomerización y/o la hidrogenación se llevan a cabo en presencia de al menos un disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos.
- 10 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que se obtiene una mezcla que comprende el limonen-4-ol de fórmula (I), el terpinen-4-ol de fórmula (II) y el al menos un disolvente orgánico inerte seleccionado entre ésteres de ácidos carboxílicos.
13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el terpinen-4-ol de fórmula (II) se convierte posteriormente en el (\pm)-2-exo-(2-metilbenciloxi)-1-metil-4-isopropil-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptano, cualquiera de sus enantiómeros individuales o cualquier mezcla racémica de los mismos.
- 15 14. Uso de un éster de ácido carboxílico como disolvente para la hidrogenación catalizada con níquel del limonen-4-ol de fórmula (I).
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la hidrogenación catalizada con níquel del limonen-4-ol de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de níquel Raney.